

## ⑫ 公開特許公報(A)

平1-175976

⑮ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成1年(1989)7月12日

C 07 D 265/36

413/12

// A 61 K 31/535

2 0 7

A A N

A C P

7624-4C

6761-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全12頁)

⑬ 発明の名称 ベンズオキサジン化合物

⑯ 特 願 昭62-336072

⑰ 出 願 昭62(1987)12月29日

⑱ 発 明 者 田 原 哲 治 大分県中津市大字一ツ松59番地の17  
 ⑱ 発 明 者 川 北 武 志 大分県中津市中央町1丁目7番8号  
 ⑱ 発 明 者 安 本 光 由 福岡県築上郡大平村大字土佐井763-1  
 ⑱ 発 明 者 福 田 武 美 福岡県築上郡新吉富村吉岡182-1  
 ⑲ 出 願 人 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 高宮城 勝

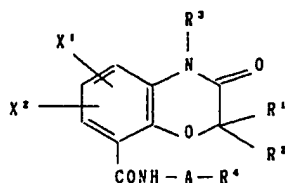
## 明 細 書

## 1. 発明の名称

ベンズオキサジン化合物

## 2. 特許請求の範囲

一般式



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  は同一または異なって水素またはアルキルを、 $R^3$  は水素、アルキルまたはアラルキルを、 $X^1$ 、 $X^2$  は同一または異なって水素、ハロゲン、ニトロ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、アルキルスルホニル、 $-N \begin{smallmatrix} R^5 \\ R^6 \end{smallmatrix}$  (ここで、 $R^5$ 、 $R^6$  は同一または異なって水素、アルキルまたはアラルキルを示すか、または $R^5$ 、 $R^6$  が互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環基を形成する基を示す。)) または  $-SO_2-N \begin{smallmatrix} R^7 \\ R^8 \end{smallmatrix}$  (ここで、 $R^7$ 、 $R^8$  は同一または異なって水素またはアルキルを示す。) を、Aはアルキレンまたはアルケニレンを、 $R^4$  は  $-N \begin{smallmatrix} R^9 \\ R^{10} \end{smallmatrix}$  (ここで、 $R^9$ 、 $R^{10}$  は同一または異なってアルキルまたはアラルキルを示すか、または $R^9$ と $R^{10}$ が互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環基を形成する基を示し、該複素環基はその複素環上にアラルキル、アロイル、ジアリールアルキルおよびジアリールメチレンから選ばれる置換基を有していてもよく、また複素原子としてさらに $-NR^{11}-$  (ここで、 $R^{11}$ は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)、酸素原子または硫黄原子を有していてもよい。) または  $\begin{smallmatrix} \text{---} \text{N} \text{---} \\ | \\ R^{12} \end{smallmatrix}$  (こ

ここで、 $R^{12}$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルカンジエニルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアル

キルを示す。)を示す。)

で表わされるベンズオキサジン化合物、その光学異性体および医薬上許容される塩類。

### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は薬理学上の活性を有し、医薬品として有用である新規なベンズオキサジン化合物、その光学異性体および医薬上許容される塩類に関する。(従来技術・発明が解決しようとする問題点)

西独特許第2509155号明細書には抗不整脈作用を有する一群の1, 4-ベンズオキサジン類が開示されている。ところで、ある種のベンズアミド類は精神病治療薬、あるいは鎮吐薬として有用である。たとえばスルピリド〔2-メトキシ-N-(1-エチル-2-ピロリジニルメチル)-5-スルファモイルベンズアミド〕は精神病の治療に使われている。また、メトクロプラミド〔4-アミノ-5-クロロ-N-(2-ジエチルアミノ)エチル-2-メトキシベンズアミド〕は制

(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は同一または異なって水素またはアルキルを、 $R^3$ は水素、アルキルまたはアラルキルを、 $X^1$ 、 $X^2$ は同一または異なって水素、ハロゲン、ニトロ、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ハロアルキル、アルキルスルホニル、 $-N \begin{smallmatrix} R^5 \\ R^6 \end{smallmatrix}$  (ここで、 $R^5$ 、 $R^6$ は同一または異なって水素、アルキルまたはアラルキルを示すか、または $R^5$ 、 $R^6$ が互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環基を形成する基を示す。)または $-SO_2N \begin{smallmatrix} R^7 \\ R^8 \end{smallmatrix}$  (ここで、 $R^7$ 、 $R^8$ は同一または異なって水素またはアルキルを示す。)を、Aはアルキレンまたはアルケニレンを、 $R^9$ は $-N \begin{smallmatrix} R^{10} \\ R^{11} \end{smallmatrix}$  (ここで、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ は同一または異なってアルキルまたはアラルキルを示すか、または $R^{10}$ と $R^{11}$ が互いに結合して隣接する窒素原子とともに複素環基を形成する基を示し、該複素環基はその複素環上にアラルキル、アロイル、ジアリールアルキルおよびジアリールメチレンから選ばれる置換基を有して

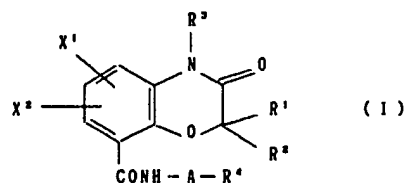
吐作用を有するために鎮吐薬として使用されている。しかしながらこれらのベンズアミド誘導体はプロラクチン放出の増加に基づく乳房うっ積の形の乳房肥大、乳汁漏出および維体外路系障害などの副作用が出現している。また、メトクロプラミドは臨床的にその制吐効果が十分でなく、副作用の出現のために使用しづらい薬剤である。

従って、上記のような副作用を示さない有効な鎮吐薬および精神病治療薬が求められている。

#### (問題点を解決するための手段)

本発明者らの一連の研究の結果、新規なベンズオキサジン化合物が上記目的に合致することを見出し、本発明を完成した。

本発明は、一般式



いてもよく、また複素原子としてさらに $-NR^{11}-$  (ここで、 $R^{11}$ は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)、酸素原子または硫黄原子を有していてもよい。)または



(ここで、 $R^{12}$ はアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルケニルアルキル、シクロアルカンジエニルアルキル、アラルキルまたはヘテロアリールアルキルを示す。)を示す)

で表わされるベンズオキサジン化合物、その光学異性体および医薬上許容される塩類に関する。

本明細書において、ハロゲンとはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素を示し、アルキルとは炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状のアルキルであって、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第3級ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルがあげられ、アルコキシとは炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状

のアルコキシであって、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第3級ブトキシ、ペンチルオキシ、オクチルオキシがあげられ、アラルキルとはベンジル、1-または2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルまたは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロおよびアミノから選ばれる置換基を少なくとも1個有しているベンジル、1-または2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどであり、アルキルチオとは炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状のアルキルチオであって、たとえばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、第3級ブチルチオ、ペンチルチオ、オクチルチオがあげられ、ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルなどであり、アルキルスルホニルとはメチルスルホニル、エチル

レン、2-ヘキセニル、3-オクテニルなどであり、 $R^*$  と  $R^{1*}$  が互いに結合して隣接する窒素原子とともに形成する複素環基とは1-ピロリジニル、ピペリジノ、ホモピペリジノなどであり、アロイルとはベンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリルまたはフェニル核上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど)から選ばれる置換基を少なくとも1個有しているベンゾイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリルなどがあげられ、ジアリールアルキルとはジフェニルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3, 3-ジフェニルプロピルまたはフェニル核上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニル

スルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなどであり、 $R^*$  と  $R^{1*}$  が互いに結合して、隣接する窒素原子とともに形成する複素環基とは、さらに複素原子として  $-NR^{1*}-$  (ここで、 $R^{1*}$  は水素、アルキル、アリールまたはアラルキルを示す。)、酸素原子または硫黄原子を有していてもよく、たとえば1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、4-メチル-1-ピペラジニル、4-フェニル-1-ピペラジニル、4-ベンジル-1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジノなどがあげられ、アルキレンとは炭素数1~8個の直鎖または分枝鎖状のアルキレンであって、たとえばメチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンがあげられ、アルケニレンとはビニレン、プロペニレン、2-ブテニレン、2-ペンテニレン、4-プロピル-2-ペンテニ

から選ばれる置換基を少なくとも1個有しているジフェニルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、3, 3-ジフェニルプロピルなどがあげられ、ジアリールメチレンとはジフェニルメチレンまたはフェニル核上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニルからえらばれる置換基を少なくとも1個有しているジフェニルメチレンなどがあげられ、アリールとはフェニル、ナフチルまたは芳香環上にハロゲン、アルキル、アルコキシ、ニトロ、アミノ、トリフルオロメチル、カルボキシおよびアルコキシカルボニルから選ばれる置換基を少なくとも1個有しているフェニル、ナフチルなどがあげられ、アルケニルとはビニル、アリル、1-プロペニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、2-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、1-エチル-2-プロペニル、1, 1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル

-2-ブテニルなどであり、アルキニルとはエチニル、プロパルギル、1-プロピニル、2-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、2-ペンチニルなどであり、シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどであり、シクロアルキルアルキルとはシクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、2-シクロプロピルエチル、2-シクロペンチルエチル、2-シクロヘキシルエチル、3-シクロヘキシルプロピル、4-シクロプロピルブチル、4-シクロペンチルブチルなどであり、シクロアルケニルアルキルとはシクロプロペニルメチル、1-シクロペンテニルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、1-シクロヘキセニルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、1-シクロヘプテニルメチル、2-シクロヘプテニルメチル、3-

シクロヘプテニルメチル、4-シクロヘプテニルメチル、2-(1-シクロヘキセニル)エチル、2-(2-シクロヘキセニル)エチル、2-(3-シクロヘキセニル)エチルなどであり、シクロアルカンジエニルアルキルとは1, 3-シクロペンタジエニルメチル、1, 4-シクロペンタジエニルメチル、2, 4-シクロペンタジエニルメチル、1, 3-シクロヘキサジエニルメチル、1, 4-シクロヘキサジエニルメチル、2, 4-シクロヘキサジエニルメチル、2, 5-シクロヘキサジエニルメチルなどであり、ヘテロアリールアルキルとは2-ビリジルメチル、3-ビリジルメチル、4-ビリジルメチル、2-チエニルメチル、3-チエニルメチル、2-フリルメチル、3-フリルメチルなどであり、これらヘテロアリール環上にはハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸基、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロおよびアミノから選ばれる置換基を少なくとも1個有していてもよい。

本発明に含まれる化合物を以下に例示するが、本発明はこれらに限定されないことは言うまでもない。

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-

1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-イソプロピル-2-ピロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-シクロヘキシル-2-ピロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-ベンジ

ル-2-ピロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ピロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ピロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ピロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-(2-フェニルエチル)-2-ピロリジニル)メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(1-(3-フェニルプロピル)-2-ピロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(6-(4-フェニル-1-ピペラジニル)ヘキシル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-3-オキソ-N-(6-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル)ヘキシル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-ブromo-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(3-ジエチルアミノプロピル)-3,4-

-N-(2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペラジニル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-(2-クロロフェニル)-1-ピペラジニル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-N-(2-ジメチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,2,4-トリメチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-

-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-ピペリジノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-モルホリノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(1-ピロリジニル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ

3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-アミノ-2-メチル-3-オキソ-N-(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 2,6-ジメチル-3-オキソ-N-(1-エチル-2-ピロリジニル)メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-ベンジル-1-ピロリジニル)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2-エチル-4-メチル-3-オキソ-N-(3-(4-ジフェニルメチルピペリジノ)プロピル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ

-N-(2-(4-ビス(4-フルオロフェニル)メチレンピペリジノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-(4-(4-フルオロベンゾイル)ピペリジノ)エチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 2,4-ジメチル-6-ニトロ-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 4-ベンジル-6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-4-(4-クロロベンジル)-2-メチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルア

ミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

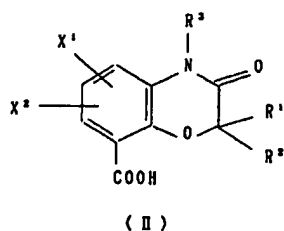
◎ 6-クロロ-4-(4-メトキシベンジル)-2-メチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-4-(3,4-ジメトキシベンジル)-6-メチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

◎ 6-クロロ-2-メチル-4-(4-メチルベンジル)-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

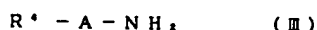
◎ 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-4-(2-フェニルエチル)-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド

一般式(Ⅰ)の本発明化合物は、一般式



(式中、各記号は前記と同義である。)

で表わされるカルボン酸またはその反応性誘導体と一般式



(式中、R⁴は前記と同義である。)

で表わされる化合物とを反応させることにより製造される。

(Ⅰ) 一般式(Ⅱ)の化合物が遊離のカルボン酸である場合、反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、四塩化チタン、ハロゲン化リン(三塩化リン、オキシ塩化リンなど)、ジエチルクロロホスファイト、o-フェニレンクロロホスファイト、

エチルジクロロホスファイトなどの縮合剤の存在下に不活性溶媒中、冷却下、室温下または加温下に行なわれる。なお、化合物(Ⅲ)にあらかじめハロゲン化リンを不活性溶媒中で作用させた後、化合物(Ⅱ)と縮合させることもできる。たとえば、ハロゲン化リンが三塩化リンである場合には、化合物(Ⅲ)にあらかじめ約1/2モルの三塩化リンを不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなどの三級塩基の存在下に冷却下または室温下で作用させた後、不活性溶媒中で化合物(Ⅱ)と室温または加温下好ましくは、加熱還流下に反応させる。

(2) 一般式(Ⅱ)のカルボン酸の反応性誘導体として、酸クロリド、酸ブロミドなどの酸ハライドを用いる場合、反応は不活性の溶媒中でトリエチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリンなどの三級塩基の存在下に冷却下または室温下で行なわれるか、または水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどのアルカリの存在下、水中で冷却下

あるいは室温下に行なわれる。

(3) 化合物(Ⅱ)の反応性誘導体として対称型酸無水物またはアルキル炭酸混合酸無水物、アルキルリン酸混合酸無水物、アルキル亜リン酸混合酸無水物、硫酸混合酸無水物などの混合酸無水物を用いる場合、反応は不活性溶媒中でトリエチルアミン、ピリジン、N, N-ジメチルアニリンなどの三級塩基の存在下、冷却下、室温または加温下に行なわれる。

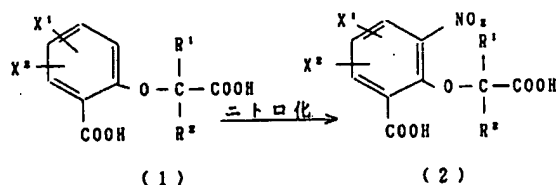
(4) 化合物(Ⅱ)の反応性誘導体として酸イミダゾリド、酸ピロリジド、2, 4-ジメチルピラゾリドなどの活性アミドを用いる場合、反応は不活性溶媒中で室温または加温下に行なわれる。

(5) 化合物(Ⅱ)の反応性誘導体としてメチルエステル、エチルエステル、p-ニトロフェニルエステル、p-クロロフェニルエステルなどのエステルと反応させることもでき、その反応は不活性溶媒(化合物(Ⅲ)を過剰に用いて溶媒を兼ねさせることができる)中、室温または加温下に、好

ましくは加熱還流下に行なわれる。

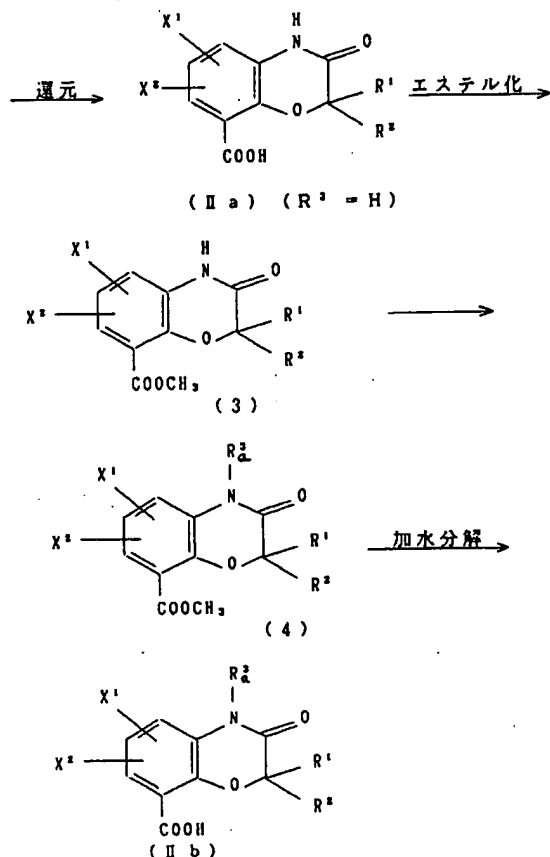
前記の各縮合反応で使用される不活性溶媒としては、ベンゼン、トルエン、キシレン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、エチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフラン、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ヘキサメチルホスホリクトリアミド、ジエチレングリコール、ジメチルホルムアミド、N-メチルモルホリンなどまたはこれらの混合溶媒であり、化合物(Ⅱ)が反応性誘導体である場合、その種類により適当に選択される。

一般式(Ⅱ)の化合物は、たとえば以下の反応経路に従って製造することができる。



すなわち、化合物(1)を硝酸-硫酸の混液でニトロ化して化合物(2)が得られる。化合物(2)を還元剤、たとえば硫酸第一鉄で還元すると、還元と同時に閉環して一般式(Ⅱ)の化合物において、 $R^2$ が水素を示す化合物(Ⅱa)が得られる。化合物(Ⅱa)をエステル化して得られる化合物(3)をアルカリ金属、たとえばカリウム・第三級ブトキシドの存在下、 $R_a^2 - Y$ は(Yは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン、メシル、トシルなどの脱離基を、 $R_a^2$ は前記 $R^2$ から水素を除いた基を示す。)と反応させて化合物(4)が得られる。化合物(4)をアルカリで加水分解して化合物(Ⅱb) ( $R_a^2$ は前記と同義である。)を製造することができる。

本発明化合物のうち、 $R^1$ 、 $R^2$ が異なっている場合および/または記号 $R^4 - A - NH -$ で表わされる基中にキラルな炭素を有する群は、ラセミ混合物として得られるが、本発明には、それぞれの光学異性体も包含される。ラセミ混合物は所望により、その塩基性を利用して光学活性な酸(



酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸など)を用いて常法により光学分割することができる。また、ラセミ体(Ⅱ)(但し $R^1$ ,  $R^2$ は同一でない)を光学活性な塩基(シンコニン、シンコニジン、ブルシン、キニーネ、 $\alpha$ -メチルベンジルアミンなど)を用いて光学分割して得た光学活性カルボン酸またはその反応性誘導体と、別途に、光学活性な酸(酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、10-カンファースルホン酸など)で分割して調製した光学活性な化合物(Ⅲ)とを、前述の縮合反応に付すことにより、所望する立体配置を有する目的化合物(Ⅰ)を立体選択的に製造することができる。

一般式(Ⅰ)の化合物は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩などの医薬上許容しうる酸付加塩とすることができる。

2-(2-カルボキシ-4-クロロフェノキシ)プロピオン酸 220gを濃硫酸550mlに溶解した溶液に発煙硝酸44mlおよび濃硫酸44mlの混液を反応温度を10℃以下に保って攪拌下に滴下する。滴下終了後、10℃以下で3時間攪拌し、氷水10ℓに注ぎ、析出する結晶を濾取する。得られた結晶を水2ℓで4回洗い、乾燥すると、標記目的物190g(73%)を得る。融点190℃

#### 参考例2

6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸

硫酸第一鉄・7水和物960gを熱水2ℓに溶解した溶液に、2-(2-カルボキシ-4-クロロ-6-ニトロフェノキシ)プロピオン酸130g、濃アンモニア水200mlおよび水480mlの溶液を攪拌下に加える。30分攪拌後、濃アンモニア水480mlを2回に分けて加えると、反応液

#### (作用および発明の効果)

本発明化合物は抗ドーパミン作用を有し、抗精神薬および鎮吐薬として有用である。

本発明の化合物を医薬として用いる場合、通常医薬として許容しうる担体、賦形剤、希釈剤などの添加剤と混合して錠剤(糖衣錠、フィルムコート錠も含む)、顆粒、散剤、カプセル剤、注射剤などの剤型として患者に安全に投与される。投与量は患者の症状、体重、年齢などにより変わりうるが、通常経口投与の場合、成人1日当たり0.1~1000mg/kg程度であり、これを1回または数回に分けて投与するのが好ましい。

#### (実施例)

以下、参考例および実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 参考例1

2-(2-カルボキシ-4-クロロ-6-ニトロフェノキシ)プロピオン酸

は発熱するが、そのまま1時間攪拌を続ける。反応液をセライト層を通して減圧濾過し、熱水2ℓで2回洗う。濾液を冷却し、濃塩酸で酸性にする。析出する結晶を水洗し、乾燥すると、標記目的物100g(92.2%)を得る。融点260℃以上

#### 参考例3

メチル 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボキシレート

6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸10g、メタノール150mlおよび濃硫酸5mlの混合物を40時間攪拌下加熱還流する。反応液を冷却して析出する結晶を濾取し、メタノールで洗って乾燥すると、標記目的物9.5g(89.8%)を得る。融点186~189℃

#### 参考例4

メチル 6-クロロ-2,4-ジメチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベン



ズオキサジン-8-カルボキシレート

メチル 6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキシレート 4.85g およびジメチルホルムアミド 30ml の溶液にカリウム・第三級ブトキシド 2.7g を加え、室温で30分間攪拌する。この溶液にヨウ化メチル 3.4g を含むジメチルホルムアミド 10ml の溶液を攪拌下に滴下する。そのまま反応液を1.5時間攪拌後、水 200ml を加えて、不溶物を濾取し、水洗、乾燥すると、標記目的物 5.1g (99.8%) を得る。融点 128 ~ 130℃

#### 参考例 5

6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸

メチル 6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキシレート 5.1g、エ

グネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残査をエタノール性塩酸で処理して塩酸塩とし、エタノール-水から再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミド・塩酸塩を得る。融点 258 ~ 260℃ (分解)

#### 実施例 2

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 4.6g のトリエチルアミン 2.2ml およびテトラヒドロフラン 100ml 溶液を 5℃ 以下に冷却し、クロロ炭酸エチル 2.2g を加えて 5 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-エチル-2-ピロリジニル) メチルアミン 3.0g を加えて 3 時間攪拌した後、重曹水、酢酸エチルを加えて有機層を分離し、水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残査を酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-エチル

タノール 20ml および 4% 水酸化カリウム水 50ml の混合物を 5 時間加熱還流する。反応液を冷却し、水 350ml を加えて濾過する。濾液を濃塩酸で酸性とし、析出する結晶を濾取後、水洗し、乾燥する。エタノールから再結晶すると、標記目的物 4.28g (88%) を得る。融点 191 ~ 193℃

他の一般式 (II) の化合物も同様にして製造することができる。

#### 実施例 1

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 4.6g のテトラヒドロフラン 100ml およびジメチルホルムアミド溶液を 5℃ 以下に冷却し、攪拌下トリエチルアミン 5ml を加える。さらにクロロ炭酸エチル 2.3g を加えて 1 時間攪拌を続ける。この反応液に 2-ジエチルアミノエチルアミン 2.4g を加えて 3 時間攪拌した後、重曹水、酢酸エチルを加えて有機層を分離し、水洗し、硫酸マ

-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 205 ~ 208℃ (分解)

#### 実施例 3

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 3.0g のテトラヒドロフラン 130ml 溶液を 5℃ 以下に冷却し、攪拌下トリエチルアミン 3ml を加える。さらにクロロ炭酸エチル 1.5g を加えて室温で 2 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-イソプロピル-2-ピロリジニル) メチルアミン 2.1g を加えて 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去し、残査に水を加える。不溶物を濾取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-イソプロピル-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 167 ~ 169℃

#### 実施例 4

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 3.0 g のトリエチルアミン 2 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 0℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル 1.5 g を加えて室温で 1 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-シクロヘキシル-2-ピロリジニル) メチルアミン 2.4 g を加えて 5 時間攪拌した後、水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-シクロヘキシル-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 211~212℃

## 実施例 5

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 4.6 g のトリエチルアミン 3 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 5℃以下に冷却し、攪

拌下クロロ炭酸エチル 2.2 g を加えて 2 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチルアミン 2.8 g を加えて氷冷下 1 時間、室温で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、エタノールから再結晶すると、6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 197~200℃

-以下余白-

拌下クロロ炭酸エチル 2.2 g を加えて 2 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチルアミン 4.0 g を加えて室温で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 166~168℃

## 実施例 6

6-クロロ-4-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 3.5 g のトリエチルアミン 3 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 5℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル 2.2 g を加えて 2 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチルアミン 2.8 g を加えて氷冷下 1 時間、室温で 4 時間攪拌した後、

## 実施例 7

6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸 3.0 g のトリエチルアミン 4 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を室温で攪拌下、クロロ炭酸エチル 1.4 g を加えて 0.5 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチルアミン 2.4 g を加えて氷冷下 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残査に水、酢酸エチルを加えて有機層を分離し、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去し、残査を酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-2-メチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点 175~177℃

## 実施例 8

6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサ

ジソ-8-カルボン酸 4.6 g の N-メチルモルホリン 3.2 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を氷冷攪拌下、クロロ炭酸イソブチル 2.7 g を加えて 0.5 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチルアミン 3.4 g を加えて氷冷下 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残渣に水、酢酸エチルを加えて有機層を分離、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、残渣をエタノール性塩酸で処理し、エタノール-酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(1-ベンジル-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソ-8-カルボキサミド・塩酸塩を得る。融点 194~197℃

## 実施例 9

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソ-8-カルボン酸 4.6 g のトリエチルアミン 3.5 ml およびテトラ

2.9 g を加えて氷冷下 1 時間、室温で 3 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残渣に水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-(3-フェニルプロピル)-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソ-8-カルボキサミドを得る。融点 154~156℃

## 実施例 11

6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソ-8-カルボン酸 4.0 g の N-メチルモルホリン 3.2 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を氷冷攪拌下、クロロ炭酸イソブチル 2.4 g を加えて 0.5 時間攪拌を続ける。この反応液に 2-ジエチルアミノエチルアミン 2 g を加えて氷冷下 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残渣に水、酢酸エチルを加えて有機層を分離、水洗し硫酸マグネシウムで乾燥する。溶媒を減圧留去後、

ヒドロフラン 100 ml 溶液を 5℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル 2.2 g を加えて 2 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-(2-フェニルエチル)-2-ピロリジニル) メチルアミン 4.5 g を加えて室温で 4 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残渣に水、酢酸エチルを加えて不溶物を濾取し、エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(1-(2-フェニルエチル)-2-ピロリジニル) メチル-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソ-8-カルボキサミドを得る。融点 166~168℃

## 実施例 10

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソ-8-カルボン酸 3.0 g のトリエチルアミン 3.0 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 5℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル 2.2 g を加えて 3 時間攪拌を続ける。この反応液に (1-(3-フェニルプロピル)-2-ピロリジニル) メチルアミン

残渣をエタノール性塩酸で処理して塩酸塩とし、エタノール-酢酸エチルから再結晶すると、6-クロロ-2, 4-ジメチル-3-オキソ-N-(2-ジエチルアミノエチル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソ-8-カルボキサミド・塩酸塩を得る。融点 180~182℃ (分解)

## 実施例 12

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジソ-8-カルボン酸 4.5 g のトリエチルアミン 4 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を 5℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル 2.2 g を加えて 3 時間攪拌を続ける。この反応液に 6-(4-フェニル-1-ピペラジニル) ヘキシルアミン 5.3 g を加えて氷冷下 1 時間、室温で 5 時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残渣に水を加えて不溶物を濾取し、酢酸エチル-エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(6-(4-フェニル

-1-ピペラジニル)ヘキシル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点188~190℃

### 実施例 13

6-クロロ-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボン酸2.5gのトリエチルアミン2mlおよびテトラヒドロフラン100ml溶液を5℃以下に冷却し、攪拌下クロロ炭酸エチル1.3gを加えて3時間攪拌を続ける。この反応液に6-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル)ヘキシルアミン2.5gを加えて氷冷下1時間、室温で7時間攪拌した後、溶媒を減圧留去する。残渣に水を加えて不溶物を濾取し、エタノールから再結晶すると、6-クロロ-3-オキソ-N-(6-(4-(3-トリフルオロメチルフェニル)-1-ピペラジニル)ヘキシル)-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-8-カルボキサミドを得る。融点181~184℃